

**Aus der Klinik für Innere Medizin - Schwerpunkt Pneumologie**

**Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier**

**des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg  
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg**

**Elektrophysiologische Untersuchungen  
bei Patienten mit bradykarden  
Herzrhythmusstörungen und  
schlafbezogenen Atmungsstörungen**

**Inaugural- Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin**

**dem Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg  
vorgelegt von**

**Corinna Heitmann**

**geb. Tödter**

**aus Diez**

**Marburg 2005**

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg

am **01.12.2005**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

**Dekan:** Prof. Dr. med. B. Maisch

**Referent:** Prof. Dr. med. U. Köhler

**Korreferent:** Prof. Dr. med. H. Wulf

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
1. Einleitung	7
1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen	7
1.1.1 Historischer Überblick	7
1.1.2 Definitionen	9
1.1.3 Epidemiologie und Ätiologie	9
1.1.4 Physiologie und Pathophysiologie von Schlaf und Atmung	10
1.1.5 Krankheitsbild, Symptome und Mortalität	12
1.1.6 Diagnostik	12
1.1.7 Therapeutische Verfahren	13
1.2 Bradykarde Herzrhythmusstörungen	14
1.2.1 Historischer Überblick	14
1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie bradykarder Arrhythmien bei OSA	15
1.2.3 Physiologie des Herzrhythmus	17
1.2.4 Pathophysiologie des Herzrhythmus	17
1.2.5 Der Herzrhythmus im Schlaf	19
1.2.6 (Patho-) physiologische Interaktion von OSA und Herzrhythmus	19
1.2.7 Diagnostik nächtlicher bradykarder Herzrhythmusstörungen	20
1.2.8 Therapie apnoeassoziierter bradykarder Arrhythmien	24
3 Ziel der Arbeit	25
4 Methode	26
4.1 Patientenauswahl	26
4.2 Untersuchungsprotokoll	26
4.2.1 Ablauf der Untersuchungen	26
4.2.2 Erfassung der polysomnographischen Daten	27
4.2.3 Elektrophysiologische Untersuchung	30
4.3 Auswertung	32
4.3.1 Auswertung bradykarder Rhythmusstörungen	32
4.3.2 Schlafstadienklassifikation	32
4.3.3 Atmungsauswertung	33
4.3.4 Elektrophysiologische Untersuchung	33

4.3.6	Statistik	36
5	Ergebnisse	37
5.1	Stichprobenbeschreibung und klinische Parameter	37
5.2	EKG-Befunde und Zuordnung zur Polysomnographie	38
5.3	Elektrophysiologische Untersuchung	39
5.3.1	Sinusknotenfunktion	40
5.3.2	AV- Knoten Funktion	40
5.3.3	HIS- Purkinje System Funktion	40
6	Diskussion	41
6.1	Diskussion der Methode	41
6.2	Diskussion der Ergebnisse	43
7	Literatur	45
	Anhang	53



## **Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist bei Menschen mittleren Alters eine häufige Erkrankung. Sie tritt bevorzugt bei übergewichtigen Männern auf. Typisch für dieses Krankheitsbild sind repetitive Verschlüsse im Bereich der oberen Atemwege, gefolgt von zyklischen Abfällen der Sauerstoffsättigung. Eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität der Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe kann aufgrund der Studienlage heute als gesichert gelten. Phänomene, welche sich unmittelbar im Zusammenhang mit den nächtlichen Atmungsstörungen zeigen, sind schon länger bekannt. Das Auftreten von nächtlichen bradykarden Rhythmusstörungen bei OSA ist gut dokumentiert, aber hinsichtlich der Pathogenese noch ungeklärt.

### **Fragestellung**

Weisen Patienten mit nächtlichen apnoe- assoziierten Bradykardien pathologische Veränderungen der Erregungsbildung bzw. -überleitung auf?

Sind etwaige Störungen nach Gabe eines Parasympatholytikums reversibel?

Finden sich bei den zu untersuchenden Patienten kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, die als strukturelle Ursachen der Bradykardien in Frage kämen?

### **Methode**

Von den im Untersuchungszeitraum dem Marburger Schlaflabor zugewiesenen Patienten (n= 1502) wiesen 47% (703) eine relevante OSA (AHI>10) auf. Nächtliche Bradykardien fanden sich bei 1,7% (26) der OSA Patienten. Eine Polysomnographie mit paralleler Holter- EKG Ableitung und eine elektrophysiologische Untersuchung wurde bei insgesamt 20 Männern und 2 Frauen durchgeführt (Alter: 47,1 J.; Body-Mass-Index: 38,2 kg/m<sup>2</sup>; Apnoe/Hypopnoe- Index: 73,7/h).

### **Ergebnisse**

Die untersuchten Patienten entsprachen hinsichtlich der Geschlechterverteilung und dem mittleren Alter der Gesamtstichprobe. Die Ausprägung der OSA und der mittlere BMI lagen oberhalb der zu erwartenden Werte. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wurden nicht gehäuft gefunden.

Bei 9 Patienten (41%) fand sich ein Sinusarrest oder sinuatrialer Block. Eine Sinusbradykardie oder ein AV- Block III. Grades wurde bei 10 Patienten (45%) gefunden. Ein Sinusarrest oder Sinuatrialer Block plus Sinusbradykardie mit komplettem AV- Block wurde bei 3 Patienten (14%) während der Asystolie gesehen.

Die Sinusknotenfunktion war bei 20 Patienten (91%) normal. Sie normalisierte sich nach Gabe von Atropin bei den beiden verbleibenden Patienten. AH Intervalle, AV Block- Zykluslängen und AV- Knoten- Refraktärperioden waren bei 18 Patienten (82%) normal. AH- Intervalle und AV- Block Zykluslängen waren bei je 2 Patienten (9%) verlängert. Beide Veränderungen normalisierten sich nach Gabe von Atropin.

## **Diskussion**

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich auf das bislang größte Kollektiv von Patienten mit OSA und nächtlichen Bradyarrhythmien, die einer weitergehenden elektrophysiologischen Untersuchung zugeführt wurden. Sie unterscheidet sich von vorhergehenden Arbeiten darüber hinaus auch durch die Ausprägung der Bradyarrhythmien (Pausen bis 18,5 sec. Dauer).

Die allenfalls leichten Abweichungen in den elektrophysiologischen Messergebnissen von den Normwerten deuten nicht auf eine fixierte oder anatomische Störung der Reizleitung bei Patienten mit apnoeassoziierten bradykarden Arrhythmien hin. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen finden sich nicht häufiger, als man es in diesem Kollektiv erwarten würde. Die untersuchten Patienten waren jedoch deutlich adipöser als Patienten mit vergleichbaren obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen ohne Bradyarrhythmien.

In Zusammenschau der vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass die Genese von apnoeassoziierten Bradykardien nicht auf degenerative oder strukturelle Veränderungen des Koronar- bzw. Reizleitungssystems zurückzuführen ist. Anzunehmen ist vielmehr eine pathophysiologische Kaskade, bei der ein vagal bedingter kardioinhibitorischer Reflex die bradykarden Rhythmusstörungen induziert.

# 1 Einleitung

## 1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

### 1.1.1 Historischer Überblick

Sowohl die klinische als auch die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den schlafbezogenen Atmungsstörungen ist ein relativ junges Feld. Den Schriftstellern dagegen ist schon seit der Antike die Verknüpfung von Übergewichtigkeit, Schnarchen und vermehrter Tagesmüdigkeit ein Begriff. Die erste neuzeitliche Darstellung dieses Sachverhaltes ist bei dem Romancier Charles Dickens in seinem Buch „The posthumous Papers of the Pickwickian Club“ nachzulesen. Er beschreibt hier den stark übergewichtigen jungen Mann Joe, der so müde ist, daß er sogar auf dem Kutschbock sitzend einschläft.



**Abbildung 1:**

„Auf dem Kutschbock ...“

aus: Charles Dickens, The posthumous Papers of the Pickwickian Club.

Es ist wahrscheinlich, daß Dickens hier von W. Wadd' s, einem Mitglied der „Royal Society of Surgeons“, durch dessen Vortrag „Cursory Remarks on Corpulence“ (London 1810) beeinflusst wurde.

Im Jahr 1867 beschrieb der Franzose Gélineau das Krankheitsbild der Narkolepsie, welches ebenfalls durch eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit

gekennzeichnet ist. Hierauf bezogen sich Caton und Lamacq 1889, bzw. 1897, als sie, in Verkennung der Zusammenhänge, bei einem „Narkoleptiker“ (sie verstanden darunter Patienten mit vermehrter Tagesschläfrigkeit) Atemwegsverschlüsse in der Nacht, die zu wiederholten Episoden von Erstickungsanfällen führten, beobachteten. Sir William Osler faßte 1918 die Übergewichtigkeit und die erhöhte Tagesschläfrigkeit erstmals in einer Syndrombeschreibung zusammen. In Anlehnung an Charles Dickens Roman nannte er es das „Pickwick- Syndrom“. Eine weitere Dekade verging, bis Gastaut 1965 als erster den Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild des Pickwick- Syndroms und Atmungsstörungen in der Nacht herstellte. Heute wissen wir, dass das Pickwick- Syndrom die Extremvariante der obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen darstellt(1).

Die Verknüpfung von Pickwick- Syndrom und schlafbezogenen Atmungsstörungen wurde auch von den deutschen Forschern Jung und Kuhlo im selben Jahr gesehen(2). Sie waren die ersten, zusammen mit Gastaut, die die Atmung im Schlaf polygraphisch aufzeichneten. Andere diagnostische Ansätze waren u.a. die „Cinematographie“, mit der Schwartz und Escande 1967 einen Kollaps des Oropharynx demonstrieren konnten.

Lugaresi und Sadoul organisierten 1972 das erste internationale Treffen der Wissenschaftler, die sich mit Hypersomnie (erhöhter Tagesschläfrigkeit) und nächtlichen Atmungsstörungen beschäftigten. Dieses war der Startpunkt, um Ordnung in das nosologische Durcheinander, welches zu dieser Zeit herrschte, zu bringen. In den folgenden Jahrzehnten wurden ausgehend von der Schlafphysiologie und den schlafbezogenen Atmungsstörungen pathophysiologische Kontexte erarbeitet.

Unter den verschiedenen Formen der SBAS ist die Atmungsstörung mit partiellem oder komplettem Verschuß der oberen Atemwege (obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen= OSA) die epidemiologisch Bedeutsamste. Auf diesem Gebiet sind insbesondere die grundlegenden Arbeiten von Guilleminault und Lugaresi richtungsweisend(3);(4).

Therapeutische Meilensteine der OSA waren 1969 die Tracheostomie durch Jung und Kuhlo(5), 1974 ein medikamentöser Ansatz mit tetrazyklischen

Antidepressiva und 1981 die kontinuierliche Applikation eines positiven Druckes auf die oberen Atemwege (= nCPAP)(6).

Als operative Verfahren sind die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP)(7), und die Mandibulo- Maxillo- Osteotomie (MMO)(8) zu nennen.

### 1.1.2 Definitionen

Da auch heute die unterschiedlichen Störungen ätiologisch noch ungeklärt sind, muss auf eine phänomenologische Einteilung zurückgegriffen werden. Weitgehend durchgesetzt hat sich die Unterteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen in solche mit und ohne Obstruktion der oberen Atemwege(9).

In der Vergangenheit wurde versucht, das Vorliegen, bzw. den Schweregrad der SBAS an Hand von Indizes zu beschreiben. So wurde z.B. ein Apnoeindex (s.u.) von < 5/h Schlafzeit als unauffällig und einer > 10/h als pathologisch erachtet. Diesen Weg hat man heute weitgehend verlassen. Die Schwere des Krankheitsbildes wird heute durch das zuverlässige Messen von verschiedenen Bioparametern, die das Risiko des Patienten abschätzen lassen (Blutdruck, Herzfrequenz), und dem klinischen Bild beurteilt.

An Hand der polysomnographischen Parameter gelten folgende Definitionen von Atmungsstörungen:

**Apnoe:** Abnahme des Luftflusses an der Nase unter 20% der Normalatmung, Dauer mind. 10 sec.

**Hypopnoe:** Abnahme des Luftflusses an der Nase unter 50% der Normalatmung, Dauer mind. 10 sec.

**Schnarchen mit Stören der Schlafstruktur:** Schnarchgeräusche (ohne- oder mit mehr als 50%iger Abnahme des Luftflusses) mit terminierender zentralnervöser Aktivierung (Arousal).

Aus diesen Atmungsstörungen ergeben sich folgende Indizes:

Apnoe- Index: AI, Hypopnoe- Index: HI, Apnoe-/Hypopnoe- Index: AHI, Respiratory- Disturbance- Index: RDI.

### **1.1.3 Epidemiologie und Ätiologie**

Die obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen sind ein relativ häufiges Krankheitsbild, welches insbesondere Männer im Alter von 40- 60 Jahren betrifft.

Verschiedene Studien versuchten an unterschiedlichen Populationen die Prävalenz der SBAS zu erfassen. Die unterschiedlichen Methoden und auch Definitionen des Krankheitsbildes spiegeln die uneinheitlichen Prävalenzzahlen von 1- 10% wider.

Die bisher methodisch beste Untersuchung zur Epidemiologie der schlafbezogenen Atmungsstörungen wurde von Terry Young 1993 publiziert. Sie untersuchte unausgewählt über 600 Angestellte eines Unternehmens zunächst mit Fragebogen und hierüber ausgewählt einen Anteil mittels Polysomnographie. In der Darstellung ihrer Ergebnisse differenziert sie nach dem Vorliegen von SBAS ( $AHI > 5$ ) und dem Vorliegen eines Schlafapnoe Syndroms (SAS), wobei sie letzteres als Zusammenkommen von gestörter Atmung im Schlaf und der Hypersomnie am Tag als Minimalkriterium ansah. Aufgrund dieser Untersuchung ist von einer Prävalenz des Schlafapnoe Syndroms von 8% der männlichen und 4% der weiblichen Bevölkerung, im Alter von 30- 60 Jahren, auszugehen(10).

Die Ätiologie des Krankheitsbildes ist letztlich noch ungeklärt. Hier werden zum einen hereditäre und dispositionelle, zum anderen degenerative und entzündliche Prozesse diskutiert.

### **1.1.4 Physiologie und Pathophysiologie von Schlaf und Atmung**

Bei Gesunden zeichnet sich der Schlaf durch eine charakteristische Abfolge verschiedener Schlafstadien aus. Dabei sind die Frequenzmuster im Elektroenzephalogramm in Kombination mit Veränderungen im Elektrookulogramm und Elektromyogramm für die Stadien typisch. Der REM-Schlaf (Rapid Eye Movement) wird nach den für ihn typischen schnellen Augenbewegungen benannt. Die NREM- Schlafstadien (Non Rapid Eye Movement) gliedern sich in NREM I und II (Leichtschlaf) und NREM III und IV (Tiefschlaf)(11);(12).

Die Abfolge der Schlafstadien erfolgt zyklisch. Zunächst werden die Leichtschlafstadien kurz durchlaufen, daran schließt sich eine Tiefschlafphase an, die durch eine erste REM- Schlafphase beendet wird. Dieser 70- 90 Minuten dauernde Zyklus wird bei Gesunden 3- 5mal durchlaufen. Im Laufe der Nacht nehmen die Tiefschlafstadien zugunsten der Leichtschlafstadien ab und die REM- Schlafphasen werden länger(13). Im REM- Schlaf beobachtet man die ausgeprägteste Variabilität von Atemfrequenz und- amplitude, Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung(14);(15);(16).

Die Atmungsregulation dient in erster Linie der Aufrechterhaltung der Homöostase der Sauerstoff- und Kohlendioxid Spannung im Blut, sowie dem Ausgleich des Säure- Basen Status. Die Effektoren in diesem Regelkreis sind die an der Atmung beteiligten Muskeln. Sie werden durch Neurone in der Medulla oblongata gesteuert. Messglieder sind periphere und zentrale Chemorezeptoren sowie Lungendehnungs- und Schmerzrezeptoren. Anhand der Informationen dieser Afferenz können Atemfrequenz und Atemtiefe moduliert und hiermit das Atemminutenvolumen an veränderte Bedingungen angepasst werden.

Die Atmungsregulation während des Schlafes unterscheidet sich von der Regulation im Wachzustand. Insbesondere die Empfindlichkeit der Chemorezeptoren und der Tonus der quergestreiften Muskulatur verändern sich in Abhängigkeit von der Schlaftiefe. Die resultierende physiologische Abnahme von Atemfrequenz und Atemamplitude führt bei Gesunden zu keiner wesentlichen Veränderung der Blutgassituation. Im Schlafstadium REM ist die Atmung durch eine ausgeprägte Variabilität von Atemtiefe und Atemamplitude gekennzeichnet, welche auf eine drastische Abnahme der Chemorezeptor-Sensitivität zurückzuführen ist (17);(18);(19).

Die bei Gesunden koordinierte Tätigkeit der an der Atmung beteiligten Muskulatur ist bei obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen gestört. Es kommt, bei erhaltenem Atemantrieb, zu einem teilweisen oder kompletten Verschluss im Pharynx.

Im Gegensatz dazu kommt es bei zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen, gekennzeichnet durch ein Sistieren des zentralen inspiratorischen Atemantriebs, zu keiner Aktivierung der an der Atmung

beteiligten Muskelgruppen. Bei den Hypoventilationssyndromen bleibt eine adäquate Atemantwort auf einen hypoxischen/hyperkapnischen Reiz aus(9);(20);(21).

Als Folge der durch die schlafbezogenen Atmungsstörungen entstehenden Hypoxämie, Hyperkapnie und intrathorakalen Druckschwankungen kommt es über Afferenzen zu einer zentralen Aktivierung. Durch diese zentrale Aktivierungsreaktion (Arousal) wird die Koordinationsstörung der beteiligten Muskelgruppen beendet. Durch die sich anschließende Hyperventilationsphase wird ein kurzfristiger Ausgleich der Blutgassituation erreicht, bevor eine erneute Vigilanzabnahme eine nächste Apnoephase einleitet(9).

#### **1.1.5 Krankheitsbild, Symptome und Mortalität**

Bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen induziert der Schlaf im Rahmen von physiologischen Veränderungen das Auftreten von Atmungsstörungen, wobei die Atmungsstörungen eine Fragmentierung des Schlafes bewirken. Daraus resultiert eine gestörte Schlafarchitektur mit Beeinträchtigung der regenerativen Wirkung des Schlafs. Als Folge ergeben sich zwei Leitsymptome: das laute und unregelmäßige Schnarchgeräusch in der Nacht und die Hypersomnie am Tag. Darüber hinaus können weitere Beschwerden wie morgendliche Unausgeschlafenheit, allgemeine Leistungsminderung, unruhiger Schlaf mit Nachtschweißneigung, morgendlicher trockener Rachen, Libido- und Potenzverlust sowie Stimmungsbeeinträchtigung damit verknüpft sein (22;22).

Durch die repetitiven Apnoephasen wirken sich schlafbezogene Atmungsstörungen negativ auf den Blutgashaushalt aus. Durch die Hypoxämie, die sympathische Aktivierung und die ausgeprägten intrathorakalen Druckschwankungen im Rahmen der frustranen Atmungsbewegungen werden hämodynamische Kenngrößen beeinflusst(23);(24). Eine gesteigerte Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen wird bei Patienten mit SBAS berichtet(25);(26).

#### **1.1.6 Diagnostik**

Bei der Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen stehen wie überall in der Medizin die Anamnese und die klinische Untersuchung im Vordergrund. Daneben kommen spezielle funktionsdiagnostische Untersuchungen, die



Schlaf, Atmung und Kreislauf erfassen, zur Anwendung. Die polygraphisch erhobenen Untersuchungsbefunde und das klinische Bild erlauben sowohl die Diagnose der schlafbezogenen Atmungsstörungen, als auch die Abschätzung des individuellen Risikos.

Darüber hinaus empfiehlt sich eine konsiliarische Untersuchung beim Hals-Nasen- Ohren Arzt sowie eine kieferorthopädische Diagnostik zum Ausschluss pharyngealer Veränderungen(20).

#### **1.1.7 Therapeutische Verfahren**

Es kommen prinzipiell verschiedene therapeutische Maßnahmen zur Anwendung. Allen gemeinsam ist die Verminderung oder die Aufhebung des pharyngealen Verschlusses.

Als Methode der ersten Wahl hat sich heute die nasale Ventilation (nCPAP, nBIPAP) durchgesetzt. Diese Therapie besserte in kontrollierten Studien die subjektiven Symptome(27). Auch Begleiterkrankungen, hier vor allem die arterielle Hypertonie, lassen sich positiv beeinflussen(28). Zur Mortalität unter nCPAP gibt es bisher nur retrospektive Daten(29);(30).

## **1.2 Bradykarde Herzrhythmusstörungen**

### **1.2.1 Historischer Überblick**

Bevor es überhaupt möglich war, die Herzaktivität sichtbar zu machen, beschrieben unabhängig voneinander Adams (1827) und Stokes (1846) Synkopen als Folge einer niedrigen Herzfrequenz.

Die Entdeckung weiterer Phänomene auf diesem Gebiet war eng an den medizinischen Fortschritt mit der Erfindung diagnostischer Instrumente geknüpft. So stellte die erste Demonstration menschlicher Herzaktivität im Jahre 1887 durch August Waller sicherlich ein bahnbrechendes Ereignis dar. Der Wissenschaftler stellte im Rahmen des Physiologie-Kongresses in London seine aufwendige Konstruktion eines 1- Kanal EKG's vor.

Als eigentlicher „Pionier der klinischen Elektrokardiographie“ gilt jedoch W. Einthoven. Er präsentierte 1903 ein Gerät zur Erfassung der Herzaktion, nachdem er Wallers Präsentation verfolgt und weiterentwickelt hatte. Die Bezeichnung der sichtbaren „Wellen“ im EKG mit Q, R, S, T und U geht ebenfalls auf W. Einthoven zurück. Für seine wegweisenden Schritte auf diesem Gebiet der Medizin erhielt er 1924 den Nobelpreis.

Inmitten der technischen Weiterentwicklung gelang es 1907 Keith und Flack den Sinusknoten zu entdecken, der wiederum von Sir Thomas Lewis als der Ursprung der kardialen Impulse erkannt wurde. Wenige Jahre später (1911) konnte er ein „handliches“ Tisch- Modell EKG präsentieren.

Lewis' Mitarbeiter Frank N. W. Wilson entwickelte nach dem ersten Weltkrieg, das nach ihm benannte unipolare Brustableitungssystem. Erst 15 Jahre später (1926) sollte das erste tragbare EKG Gerät auf den Markt kommen, das jedoch nur den Anfang einer ständigen Modernisierung und Weiterentwicklung einleitete. Insgesamt waren die Veränderungen auf diesem Gebiet in der „Post-Wilson Ära“ weniger aufsehenerregend.

Die Arbeiten von W. Forssmann (1929, Nobelpreis 1956), Cournand 1944 sowie Swan und Ganz (31) waren grundlegend auf dem Gebiet des Herzkatheterismus. Auf der Basis des Rechtsherzkatheters können heute mittels intrakardialer EKG- Ableitungen elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt werden (32);(33);(34).

### **1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie bradykarder Arrhythmien bei OSA**

In der Literatur werden bei Patienten mit Schlafapnoe zum einen Sinusbradykardien mit Frequenzen  $< 30/\text{min}$ , zum anderen Sinusarreste sowie höhergradige SA- und AV-Blockierungen in unterschiedlicher Ausprägung gefunden. Eine Übersicht hinsichtlich der Prävalenz von bradykarden Arrhythmien bei Patienten mit Schlafapnoe zeigt Tabelle 1.

Die Arrhythmien sind überwiegend apnoeassoziiert und nehmen mit zunehmender Länge der Apnoe und Apnoeaktivität (Apnoeindex) an Häufigkeit zu (35);(36).

**Tabelle 1: Literaturübersicht zur Prävalenz bradykarder Arrhythmien bei SBAS**

Autor (Jahr)	Lit.-Nr.	Patienten (n)	SA (%)	AV 2.° (%)	AV 3.°(%)
Tilkian et al. (1977)	(35)	15	33	13	0
Tilkian et al. (1978)	(36)	25	36	16	0
Miller et al. (1982)	(37)	23	9	4	0
Guilleminault et al. (1983)	(38)	400	11	8	0
Shepard et al. (1985)	(39)	31	10	6	0
Köhler et al. (1993)	(40)	178	6	5	2
Flemons et al. (1993)	(41)	76	5	1	0
Hoffstein et al. (1994)	(42)	458	SA, AV und Ersatzrhythmen: 2-3%		
Becker et al. (1995)	(43)	239	6	3	1

SA, Sinusarreste, AV, AV-Blockierungen

Eines der größten Kollektive mit 400 Patienten untersuchten Guilleminault und Mitarbeiter. Hierbei fanden sich folgende Prävalenzen von apnoeassoziierten Bradyarrhythmien: Sinusarreste zwischen 2,5 und 13 Sekunden mit 11%, AV-Blockierungen II. Grades mit 8% der Untersuchten und keine Patienten mit AV-Blockierungen III. Grades. Sämtliche Bradykardien traten apnoeassoziiert auf und wurden nur im REM- oder NREM II- Schlaf dokumentiert(38).

Im Hinblick auf die Prävalenz bradykarder Herzrhythmusstörungen untersuchten Becker et. al. 239 Schlafapnoepatienten. Hier wiesen 14 Patienten (6%) Sinuspausen von 2,0 bis 11,1 Sekunden, 6 (3%) AV-Blockierungen II. Grades und 3 Patienten (1%) AV- Blockierungen III. Grades bis maximal 15,5 Sekunden auf. Die gefundenen Bradykardien traten signifikant häufiger im REM- Schlaf auf(43){Jung, Manz, et al. 1992 6238 /id}.

Beim Auftreten von bradykarden Rhythmusstörungen im Schlaf sollte daher immer an das Vorliegen von schlafbezogenen Atmungsstörungen gedacht werden und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden(40).

### 1.2.3 Physiologie des Herzrhythmus

Unter normalen Umständen obliegt die Schrittmacher- Aktivität des Herzens dem Sinusknoten, der an der Verbindungsstelle des rechten Vorhofes und der Vena cava superior liegt. Die hier entstehenden Impulse werden über elektrische Bündel im Vorhof zum AV- Knoten weitergeleitet, der an der Basis des interatrialen Septums zu finden ist. Seine Aufgabe ist es, die Überleitung zu den Ventrikeln zu verlangsamen.

Aus dem AV- Knoten geht das HIS- Bündel hervor, welches sich, weiter distal, als HIS- Purkinje System über die beiden Ventrikel verteilt.

Der Sinusknoten, der Vorhof und der AV- Knoten werden durch die Aktivität des autonomen Nervensystems beeinflusst. So führen vagale Einflüsse zu einer Unterdrückung der Sinusknoten- Aktivität, einer Verlangsamung der Überleitung und zu einer Verlängerung der Refraktärzeit am Sinusknoten sowie am AV- Knoten. Sympathische Einflüsse bewirken einen gegenteiligen Effekt(44).

### 1.2.4 Pathophysiologie des Herzrhythmus

Der Verlauf der Erregungsbildung- und Ausbreitung kann entweder durch Veränderungen in den Automatiezentren (Sinusknoten, AV- Knoten) oder der Leitungssysteme (Elektrische Fasern auf Vorhofebene, HIS- Bündel, HIS- Purkinje System) gestört sein. Im Folgenden sollen die wichtigsten pathologischen Veränderungen kurz erläutert werden.

#### **Sinusknoten:**

Das sogenannte „*Sick Sinus Syndrom*“ wurde 1968 von Ferrer erstmals beschrieben. Es ist gekennzeichnet durch einen Wechsel von bradykarden und tachykarden Frequenzen ohne erkennbare Ursache. Häufige klinische Symptome sind Schwindel, Müdigkeit, und Synkopen durch eine passagere Minderdurchblutung des Gehirns.

Wegen der unspezifischen Symptomatik und der meist nicht nachweisbaren EKG- Veränderungen, gelingt es oft nicht, dieses zu diagnostizieren(45).

Der *sinuatriale Block (SA- Blockierung) I. Grades* beschreibt eine Verzögerung der sinuatrialen Leitungszeit, die im Oberflächen- EKG nicht zu sehen ist.

Bei der *SA- Blockierung II. Grades* fallen bei sonst regelmäßigem Sinusrhythmus einzelne p- Wellen und die dazu gehörigen QRS- Komplexe aus. Ursächlich kommt eine progressive Leitungsverzögerung der sinuatrialen Leitungszeit (Typ Wenckebach) in Betracht, oder der Ausfall kann nach einer Serie von übergeleiteten Impulsen mit konstanter Leitungszeit erfolgen (Typ Mobitz).

Beim totalen *SA- Block III. Grades* liegt eine vollständige Unterbrechung der Erregungsleitung zwischen Sinusknoten und Vorhof vor. Meist springt dann der AV- Knoten mit einem Ersatzrhythmus von 40- 60 Schlägen pro Minute ein, so dass keine wesentlichen Beschwerden auftreten (46;47). Die SA- Blockierung III. Grades ist im Oberflächen EKG nicht von einem Sinusarrest zu unterscheiden.

### **AV-Blockierungen:**

Ein *AV- Block I. Grades* ist definiert als eine Verlängerung der Überleitungszeit > 0,2 Sekunden (PQ- Intervall). Meist liegt die Störung im AV- Knoten selbst (48).

Bei den *AV- Blockierungen II. Grades* unterscheidet man die vom Typ Wenckebach von denen des Typ Mobitz. Bei ersteren tritt eine progressive Verlängerung des PQ- Intervalls auf, bis schließlich ein QRS- Komplex nach vorausgegangener P- Welle ausfällt. Auch hier liegt die Ursache meist im AV- Knoten. Die des Typ Mobitz sind charakterisiert durch den Ausfall eines QRS- Komplexes mit vorausgegangener P- Welle, aber ohne Verlängerung des PQ- Intervalls (49). Hier liegt die Überleitungsstörung entweder im AV- Knoten, im HIS- Bündel oder infrahisär. Man unterscheidet eine 2:1 Überleitung (periodische Überleitung jeder 2. P- Welle) von einer 3:1 Überleitung (Überleitung jeder 3. P- Welle).

Als *AV- Block III. Grades* wird die vollständige Unterbrechung der Überleitung von den Vorhöfen auf die Kammer bezeichnet. Die Ursache dieser Störung kann im AV- Knoten selbst, im HIS- Bündel oder im intraventrikulären Leitungssystem liegen. Bei völliger Blockierung der Überleitung kommt es zum Herzstillstand, wenn nicht ein anderes, distales, Automatiezentrum mit einem

Ersatzrhythmus einspringt. Ein ventrikulärer Ersatzrhythmus geht in der Regel mit einer völligen Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer einher.

Diese Rhythmusstörung stellt immer eine lebensbedrohliche Situation dar. Sie hält im Allgemeinen länger an, kann aber z. B. bei Digitalisintoxikation oder nach einem Myokardinfarkt reversibel sein.

#### **1.2.5 Der Herzrhythmus im Schlaf**

Der Herzrhythmus im Schlaf ist charakterisiert durch eine vagoton bedingte Absenkung der mittleren Herzfrequenz, wobei der phasische REM- Schlaf die ausgeprägteste Frequenzvariabilität aufweist(50);(51);. Es finden sich auch bei jungen gesunden Probanden(47), vornehmlich bei Sportlern(52);(53;53), Sinusbradykardien  $< 40/\text{min}$ , Sinusarreste sowie AV- Blockierungen I. und II. Grades Typ Wenckebach und Mobitz. Bradykarde Herzrhythmusstörungen lassen sich im REM- Schlaf in der Tendenz vermehrt nachweisen(50). Aufgrund der kleinen Fallzahlen der bisher vorliegenden Untersuchungen lässt sich jedoch noch kein abschließendes Urteil über die Schlafstadienabhängigkeit von bradykarden Rhythmusstörungen fällen.

Die Auswertung unseres Studienkollektivs, welche Bestandteil einer anderen Promotionsarbeit war, bestätigte ein gehäuftes Auftreten von Rhythmusstörungen im REM Schlaf (87,9% aller Bradyarrhythmien traten im REM Schlaf auf, nur 12,1% in den NREM Stadien I und II)(54).

#### **1.2.6 (Patho-) physiologische Interaktion von OSA und Herzrhythmus**

Gekoppelt an die Atmungsstörung, das heißt an den Wechsel von Apnoe und Hyperventilation, kommt es zum Auftreten eines für die Schlafapnoe charakteristischen Herzfrequenzmusters(51). Dieses ist gekennzeichnet durch eine Herzfrequenzverlangsamung während der Apnoe und einer Frequenzbeschleunigung während der Hyperventilation. Die Verlangsamung der Herzfrequenz kann bis zum Auftreten von Sinusbradykardien  $< 30/\text{min}$ , Knoten- und Kammerersatzrhythmen sowie sinuatrialen oder atrioventrikulären Blockierungen führen(38). Innerhalb der Hyperventilationsphase werden gelegentlich supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien beobachtet, v.a. bei Patienten mit zusätzlicher KHK(55). Im Gegensatz zur respiratorischen Sinusarrhythmie treten die Frequenzänderungen in Abhängigkeit von der Dauer

des Apnoe/ Hyperventilations- Zyklus, der sich in unterschiedlicher Ausprägung manifestieren kann, auf. Das Muster der respiratorischen Arrhythmie mit inspiratorischer Beschleunigung und expiratorischer Verlangsamung der Herzfrequenz (Kopplungsverhältnis von ca. 4:1 zu den Atemzügen) ist bei schlafbezogenen Atmungsstörungen nicht mehr zu erkennen.

Als begünstigende Faktoren für das Auftreten von bradykarden Arrhythmien werden Adipositas per magna, hoher RDI, REM- Schlaf, sowie das kombinierte Auftreten von Apnoe und Hypoxie diskutiert(56).

### **1.2.7 Diagnostik nächtlicher bradykarder Herzrhythmusstörungen**

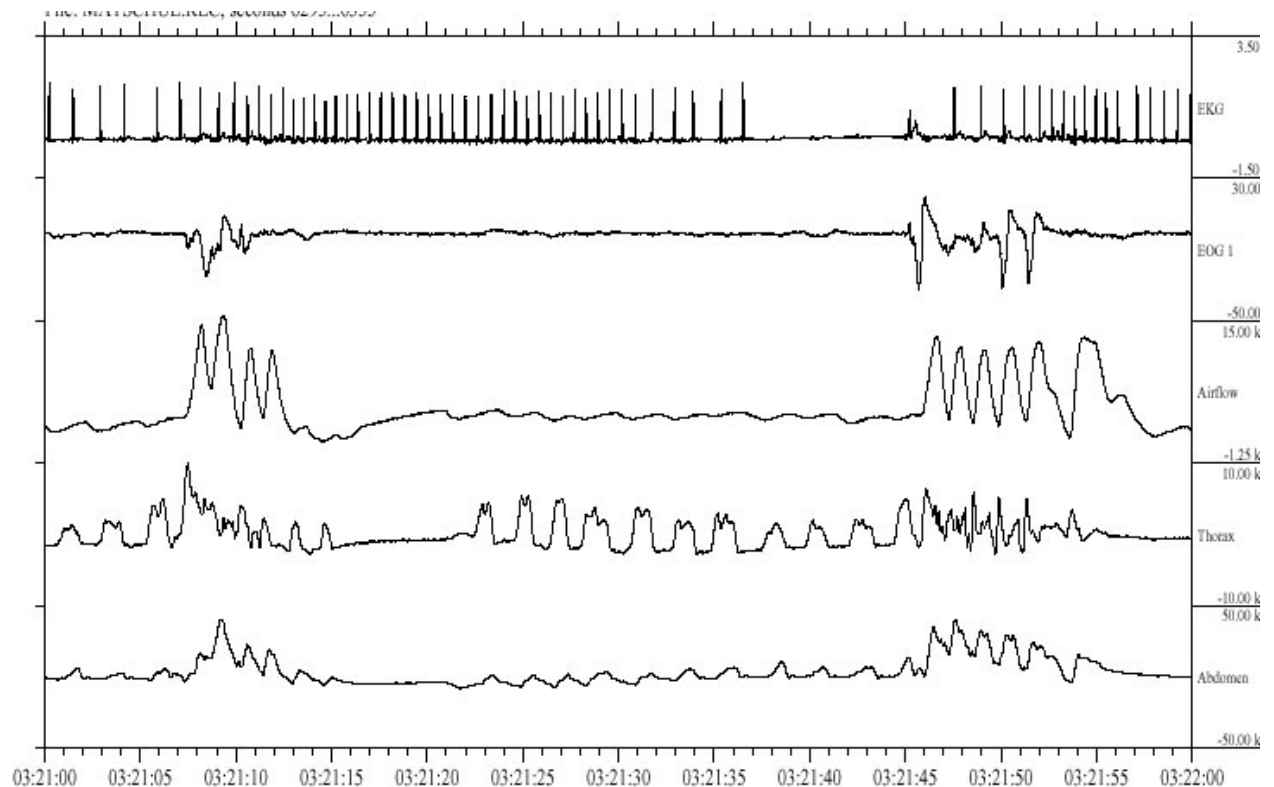
Die kardiorespiratorische Polysomnographie dient der Darstellung pathophysiologischer Zusammenhänge, d. h. der Interaktion von ZNS (Vigilanz), Atmung und Herz- Kreislaufrsystem. Sie ermöglicht zum einen entweder die Diagnose oder den Ausschluss eines Schlafapnoe Syndroms als Ursache für nächtliche Bradyarrhythmien, zum anderen auch eine Aussage, in welchem Schlafstadium die Bradykardien auftreten (siehe Abb. 2).

Um Rhythmusstörungen am Tage nicht zu übersehen, sollte während des stationären Aufenthaltes kontinuierlich ein 2- Kanal EKG die Herzaktionen registrieren (siehe Abb. 3 und 4).

Da insbesondere höhergradige AV- Blockierungen gelegentlich das einzige Symptom einer Borreliose mit Herzbeteiligung sein können, empfiehlt sich, neben der kardiologischen Diagnostik die Durchführung einer Borrelienserologie.



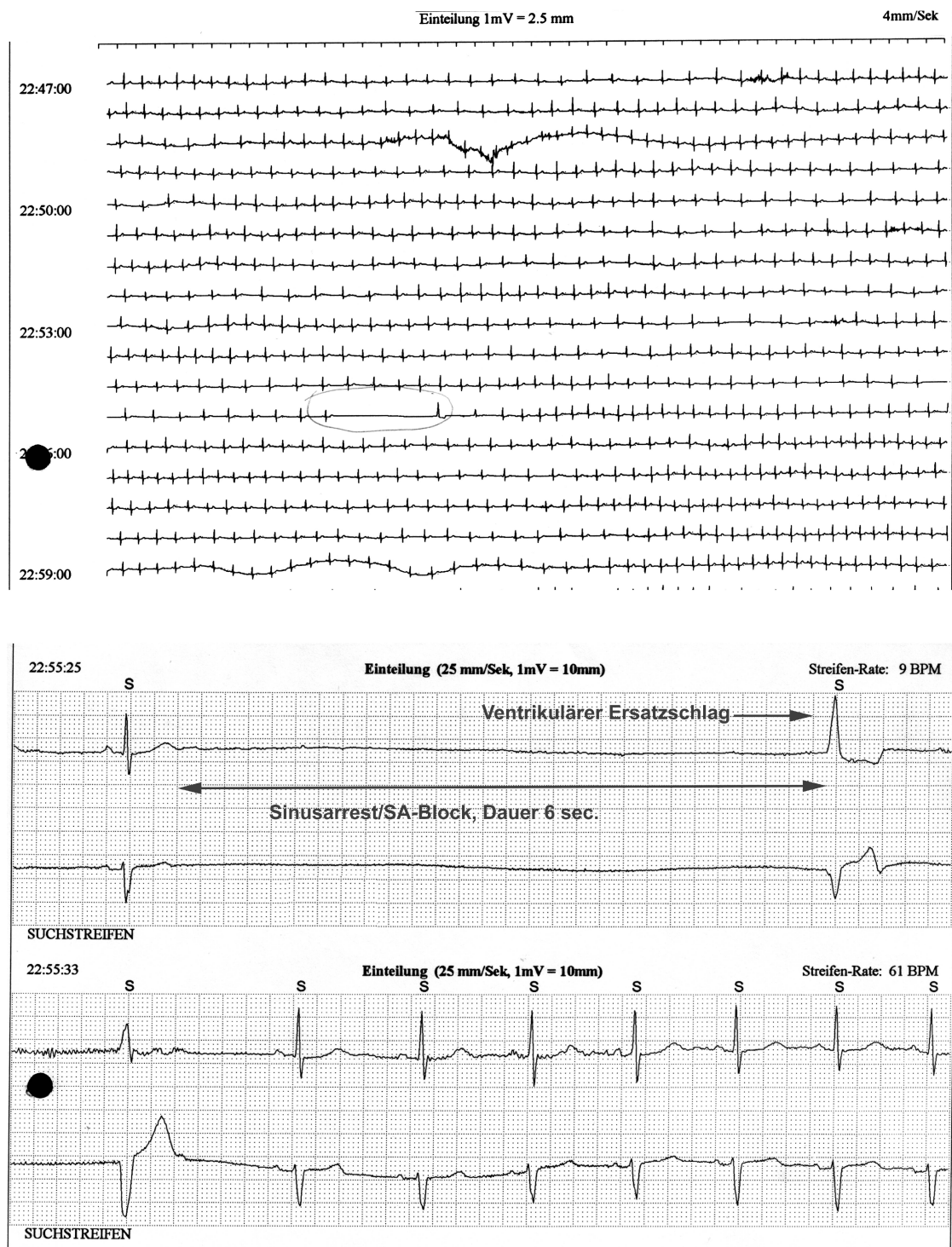
**Abbildung 2: Polysomnographie mit bradykarden Rhythmusstörungen**



Dargestellt ist ein 60 sec. Zeitfenster einer Polysomnographie (Auswahl einiger Kanäle). Gut zu erkennen ist eine obstruktive Apnoe von ca. 30 sec. Länge. Bei Sistieren des oro- nasalen Luftflusses sind die frustranen Atmungsexkursionen des Brustkorbes (Thorax) und des Abdomens (Abd.) zu sehen. An Hand der Augenbewegungen (EOG) wird die zentralnervöse Aktivierungsreaktion in der Hyperventilationsphase deutlich.

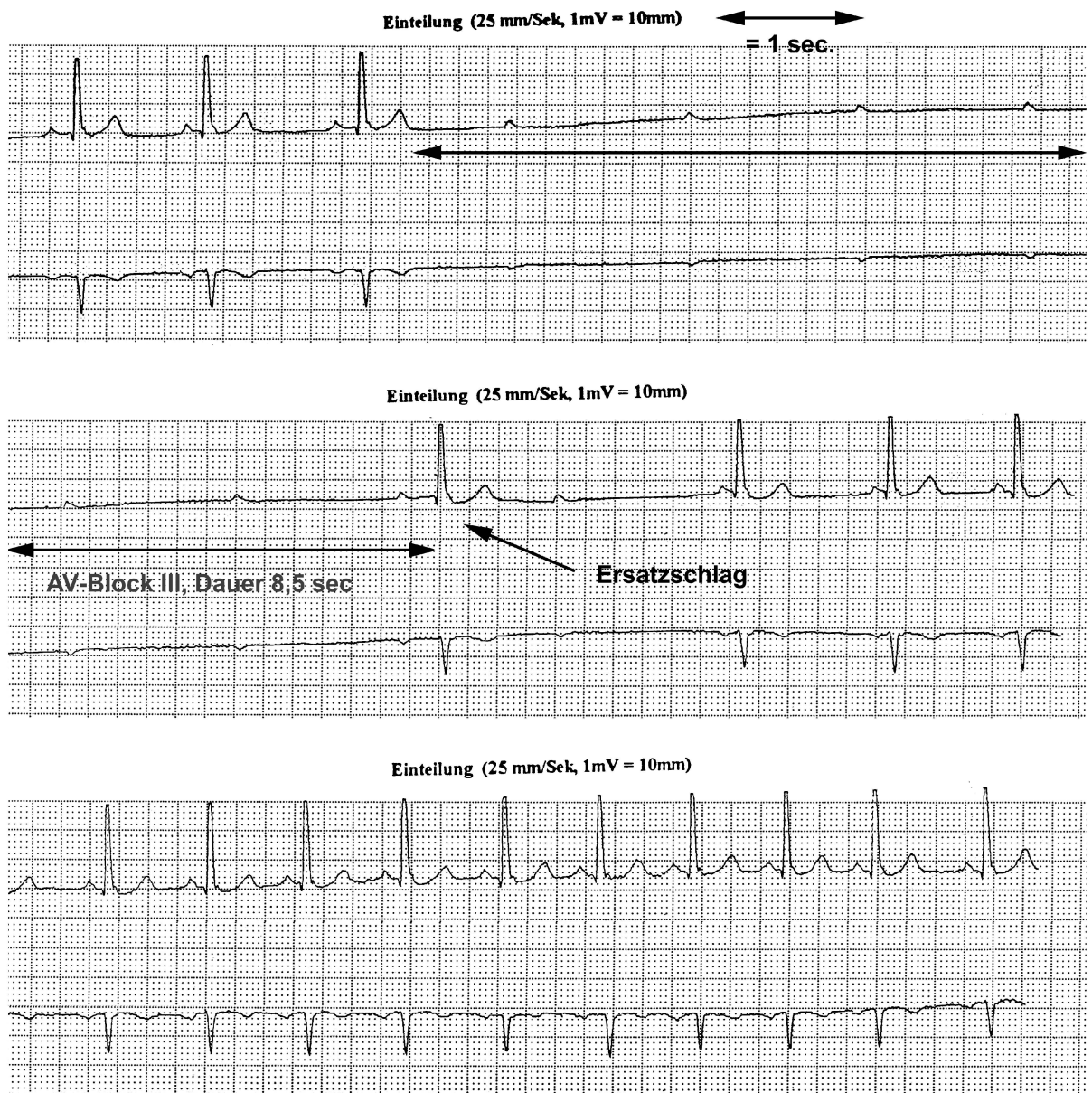
Der EKG-Kanal zeigt zum einen die typische zyklische Variation der Herzfrequenz bei OSA, zum anderen eine endapnoeische höhergradige AV-Blockierung, die mit einem Ersatzschlag beendet wird.

**Abbildung 3: Vollausschrieb und Detailausdruck eines L- EKG's**



Im oberen Teil ist ein Auszug eines Langzeit- EKG's dargestellt mit einem Sinusarrest/SA-Block von 6 Sek. Dauer, der durch einen ventrikulären Ersatzschlag beendet wird. Im unteren Teil der Detailauschrieb der oben auffälligen Sequenz.

**Abbildung 4: Detailausdruck eines L-EKG's**



Der Detailausschrieb zeigt einen AV- Block III. Grades von 8,5 Sekunden Dauer. Gut zu erkennen sind die P- Wellen, auf die keine ventrikuläre Erregung erfolgt. Ein supraventrikulärer Ersatzschlag beendet die Blockierung.

### **1.2.8 Therapie apnoeassoziierter bradykarder Arrhythmien**

Apnoeassozierte Bradykardien sowie bradykarde Rhythmusstörungen können bei über 80% der Patienten erfolgreich durch eine nasale Beatmungstherapie (nCPAP) beseitigt werden(56);(57).

Becker und Mitarbeiter untersuchten 10 Patienten (9 Männer und 1 Frau) im Alter von 28 bis 56 Jahren mit Schlafapnoe und bradykarden Rhythmusstörungen, deren durchschnittlicher RDI vor Therapie bei 91/h lag. Bei 2 Patienten wurden AV- Blockierungen II. und III. Grades diagnostiziert, 8 Patienten wiesen Sinusarreste von 2-11 Sekunden auf. 89,2% der Bradykardien waren im REM Schlaf zu verzeichnen.

Unter der Therapie mit nCPAP waren bei 8 Patienten (80%) die Rhythmusstörungen komplett reversibel, bei 2 Patienten (20%) persistierten die Blockierungen während des REM Schlafes, jedoch bei ineffektivem nCPAP-Druck. Die Indikation für einen Herzschrittmacher muss demzufolge immer auf individuelle Gegebenheiten abgestimmt werden.

Bei Vorliegen von bradykarden Herzrhythmusstörungen sollten nach Möglichkeit bradykardisierende Medikamente wie Digitalis, Betablocker, Clonidin, Diltiazem oder Verapamil abgesetzt werden.

### **3 Ziel der Arbeit**

Die Ätiologie von apnoeassoziierten bradykarden Rhythmusstörungen ist ungeklärt. In dieser Arbeit interessiert insbesondere die Frage, ob apnoebedingte Arrhythmien durch Veränderungen im Erregungsbildungs bzw. -leitungssystem und/oder durch eine koronare Herzerkrankung bedingt sind.

Im Einzelnen sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

#### **Fragestellungen**

1. Weisen Patienten mit nächtlichen apnoeassoziierten Rhythmusstörungen Veränderungen im Hinblick auf Erregungsbildung und Reizleitung auf?
2. Sind etwaige Veränderungen im Erregungsbildungs- und -leitungssystem reversibel nach Gabe eines Parasympatolytikums (Atropin)?
3. Gibt es Hinweise auf kardiovaskuläre Begleiterkrankungen der zu untersuchenden Patienten?

## **4 Methode**

### **4.1 Patientenauswahl**

Die Patienten rekrutierten sich aus 1502 Patienten, die sich zwischen Mai 1993 und November 1995 mit dem Verdacht auf schlafbezogene Atmungsstörungen in der Schlafmedizinischen Ambulanz der Medizinischen Poliklinik vorstellten. Aufgenommen in die Untersuchung wurden Patienten, die nach ambulanter Registrierung mittels kontinuierlicher Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen, Herzfrequenz, transkutaner Sauerstoffsättigung und Körperlage (MESAM IV; MAP, Martinsried) relevante schlafbezogene Atmungsstörungen aufwiesen (RDI >10) und bei denen in der simultan durchgeführten Langzeit- EKG Registrierung nächtliche bradykarde Rhythmusstörungen aufgezeichnet wurden. Hierzu zählten AV- Blockierungen II. Grades (Typ Mobitz) und III. Grades, Sinusarreste und SA- Blockierungen >3 Sekunden. Patienten, die bei Aufnahme bradykardisierende Medikamente einnahmen (z.B. Betablocker, Digitalispräparate, Verapamil, Antiarrhythmika der Klassen I und III) oder bradykarde Rhythmusstörungen im Wachzustand hatten, wurden nicht eingeschlossen.

### **4.2 Untersuchungsprotokoll**

#### **4.2.1 Ablauf der Untersuchungen**

Einer differenzierten Anamnese und körperlichen Untersuchung folgte eine Blutabnahme zur Gewinnung klinisch- chemischer Daten. Zum Ausschluss kardio- pulmonaler Grunderkrankungen wurden alle Patienten mittels 12 Kanal EKG, Ergometrie, Röntgenaufnahme des Thorax, Lungenfunktionsprüfung inklusive Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse sowie Echokardiographie untersucht. Die medikamentöse Therapie wurde unverändert fortgesetzt.

Vor Einleitung diagnostischer Maßnahmen, die über die fallbezogene übliche Versorgung hinausging, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung von den Patienten eingeholt.

Bei allen Patienten wurde in der ersten Nacht eine kardiorespiratorische Polysomnographie zur Adaptation an die Messsituation im Schlaflabor

durchgeführt. Die zweite Messnacht diente zur Aufzeichnung der diagnostischen Polysomnographie. In der dritten Nacht wurde bei allen Patienten eine nasale Beatmung eingeleitet. Während einer 2. Nacht unter der Beatmungstherapie erfolgte eine erneute polysomnographische Messung. Die Langzeit EKG- Registrierung fand kontinuierlich über mindestens 4 Tage statt, um den Verlauf der Bradykardien unter suffizienter Beatmungstherapie zu dokumentieren.

Am Tag nach der Aufnahme wurde bei den Patienten die elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt.

#### **4.2.2 Erfassung der polysomnographischen Daten**

Die simultane Registrierung der Atmungs- und Herz- Kreislaufparameter während des Schlafs erfolgte mittels kardiorespiratorischer Polysomnographie nach standardisierten Kriterien(58). Die Atmungsparameter wurden durch induktionsplethysmographisch gemessene Atemexkursion erfaßt. Hierbei erfolgte die Aufzeichnung von thorakaler und abdominaler Atmungsbewegung getrennt über die jeweiligen Atmungsgurte (Respitrace Model 150; Studley Data Systems, Oxford). Eine nicht obligate Methode zur Messung der Atmungsanstrengung war eine im Oesophagus platzierte Drucksonde (Piezoelement), (Gaeltec; Novotronic, Bonn). Die aufgenommenen Signale wurden am Gerät zunächst vorverstärkt und dann zeitgleich mit den übrigen Messparametern aufgezeichnet. Ein Nasenthermistor (Institut für Arbeitsphysiologie, Marburg) zeichnete als temperaturabhängiges Messsignal proportional den nasalen Luftfluß auf. Die Atem- bzw. Schnarchgeräusche wurden über ein Larynxmikrophon erfasst (Zentrales Entwicklungslabor für Elektronik, Marburg).

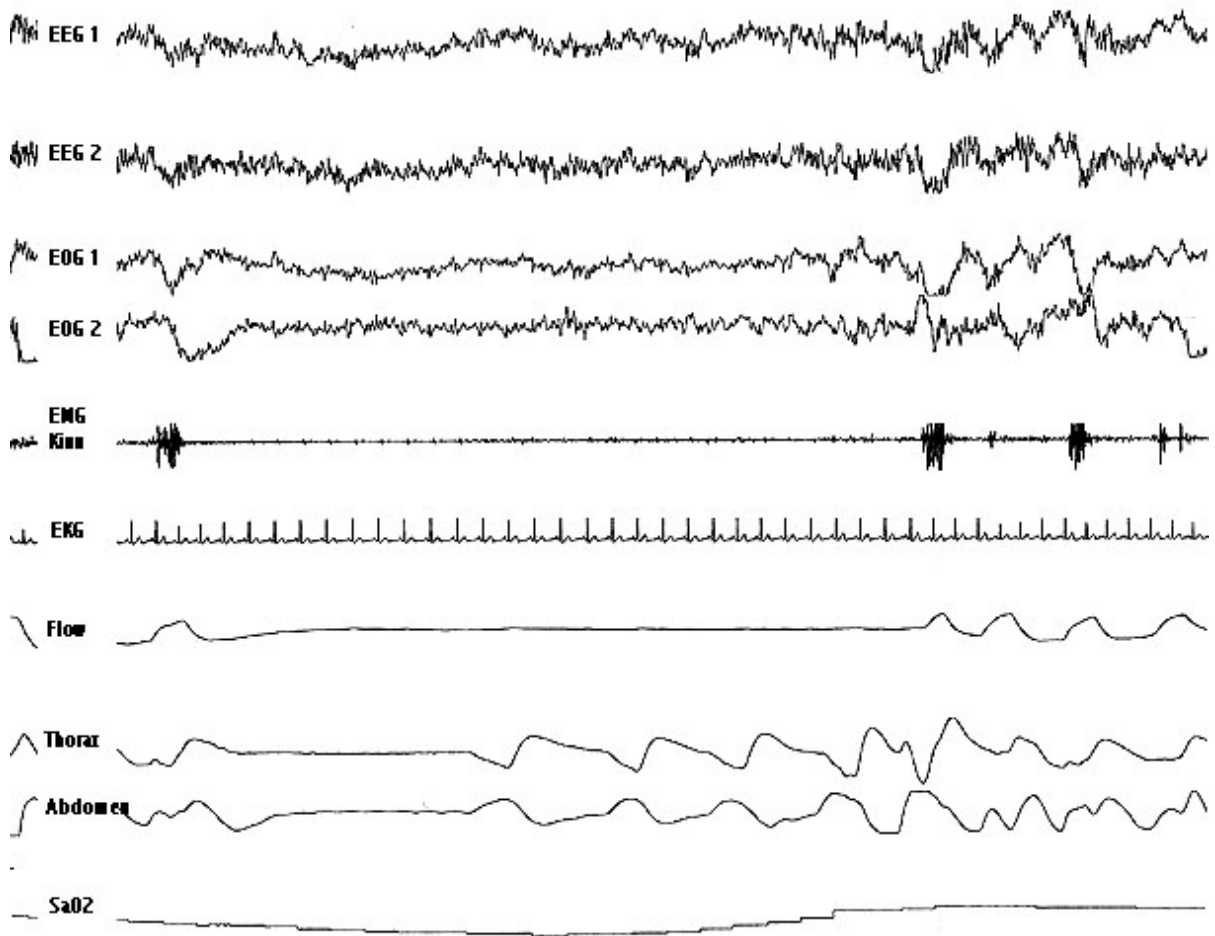
Als ein weiterer Parameter zur Registrierung der Atmungs- und Herz- Kreislauffunktion diente die Erfassung der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie (Nellcor N-100; Nellcor, Idstein).

Die Aufzeichnung des Elektrokardiogramms erfolgte durch eine 1- Kanal EKG- Brustwandableitung sowie eine 2- Kanal- Langzeit EKG- Registrierung. Die 1- Kanal Brustwandableitung wurde nur nachts kontinuierlich durchgeführt, während die 2-Kanal Langzeit- EKG- Registrierung fortlaufend über die

gesamte Dauer des stationären Aufenthaltes erfolgte. Das portable System (Medilog4000; Oxford, Abingdon) zeichnete die analogen EKG- Signale und ein Uhrzeitsignal kontinuierlich auf eine Audiokassette auf. Zur Bestimmung der Schlafstadien wurden die erforderlichen Parameter nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales abgeleitet(12). Sämtliche erfassten Parameter wurden fortlaufend mit einer Geschwindigkeit von 10mm/sec auf einem Papierschreiber aufgezeichnet. Die non EEG-Parameter (Atmung- und Herz-Kreislaufparameter) wurden zusätzlich auf einem weiteren Papierschreiber mit einer Geschwindigkeit von 1mm/sec mitgeschrieben. Alle Registriergeräte zeichneten gesondert ein Echtzeitsignal auf, generiert von einem Pocket-Computer (PC1500A; Sharp). Nach diesem Zeitsignal wurde die Uhr im Langzeit EKG-Rekorder synchronisiert. Somit waren alle registrierten Parameter in exakter zeitlicher Übereinstimmung (Abb 5).



## Abbildung 5: Beispiel einer Polysomnographie



Abgebildet ist ein ca. 60 sec. Fenster einer Polysomnographie. Zunächst sieht man 2 EEG-Kanäle gefolgt von zwei EOG- Kanälen. Darunter findet sich das EMG abgeleitet am Kinn. Es folgt ein Einkanal- EKG. Die nächsten Kanäle zeigen die Atmung (Luftfluss an der Nase, thorakale und abdominale Atemexkursionen). Als letzter Kanal ist Sauerstoffsättigung dargestellt. Zu erkennen ist eine klassische obstruktive Apnoe von ca. 45 sec. Dauer. Es kommt zu einem deutlichen Abfall der Sauerstoffsättigung. Am Ende der Apnoe ist im EEG, EOG und im EMG eine zentralnervöse Aktivierung (Arousal) zu sehen. Rhythmusstörungen finden sich nicht.

### **4.2.3 Elektrophysiologische Untersuchung**

Die Elektrophysiologische Untersuchung (EPU) ist eine Methode zur Beurteilung, Risikostratifizierung und Behandlung von brady- und tachykarden Arrhythmien. Die einzelnen Abschnitte des kardialen Reizleitungssystems können untersucht und Störungen lokalisiert werden. Aus diesen Gründen hat sich die EPU als Methode zur Diagnose und nachfolgend auch zur Behandlung kardialer Rhythmusstörungen etabliert.

Die Untersuchung beinhaltet:

- eine Bewertung der spontanen Funktionen des Reizbildungs- und Leitungssystems
- die Antwort auf Stress (programmierte elektrische Stimulationen) zu dokumentieren und
- die Vulnerabilität auf Extrastimuli zu beobachten.

Die elektrophysiologische Untersuchung wurde in dieser Studie bei den Patienten in wachem, nicht sedierten Zustand durchgeführt. Wie eingangs beschrieben, nahm keiner der Patienten Medikamente ein, die die Herzaktivität beeinflussen. Nach den üblichen Vorbereitungen (Abdeckung des Patienten, Desinfektion der Punktionsstelle, Lokalanästhesie mit 2%igem Novocain) wurde die rechte oder linke Vena femoralis punktiert und drei 6Fr quadripolare Elektroden- Katheter perkutan durch eine 6Fr Schleuse eingeführt. Unter Röntgenkontrolle wurden die Katheter platziert, der erste im hohen lateralen Anteil des rechten Vorhofes, der zweite hinter der Trikuspidalklappe zur Aufzeichnung des HIS- Bündel EKG 's, der dritte in der Spitze des rechten Ventrikels.

Vor Insertion der Katheter wurde ein Bolus von 5000 I.E. Heparin i.v. verabreicht. Alle Elektroden wurden mit einem Rekorder, der einen Filter enthält, verbunden. Simultan zu den intrakardialen Registrierungen, wurden die Extremitätenableitungen I- III nach Einthoven sowie die Brustwandableitungen V1 und V6 nach Wilson auf einem Bildschirm dargestellt. Die Messung von Zeitintervallen erfolgte mittels manuell eingestellter Bildschirmgeschwindigkeit von 200mm/sec. Die Stimuli von 2sec. Dauer, justiert auf den doppelten Output

der „diastolischen Schwelle“ wurden von einem programmierbaren digitalen Stimulator, (UHS 20; Biotronic®) vorgegeben.

Die Beurteilung der Sinusknotenfunktion beinhaltet die Herzschlag- korrigierte Sinusknotenerholungszeit (SKEZ), die Sinoatriale Überleitungszeit (Sinu- Atriale Leitungszeit = SALZ; nach den Methoden von Strauss und Narula (32;32)(34) und die chronotrope Antwort der Sinusrate nach Atropingabe (0,02mg/kg).

Die *SKEZ* kann zum einen durch atriale Überstimulation (zur Suppression des Sinusknotens) bestimmt werden. Die Dauer der Stimulation beträgt hierbei jeweils 30sec., wobei die initiale Stimulationsrate etwas über der spontanen Sinusrhythmusrate liegt. Die Stimulation wird jeweils um 10- 20 Schläge/min. erhöht, bis 160 Schläge/min. erreicht werden.

Alternativ kann eine Stimulierung mit Hilfe der Zyklus- Länge (ZL) bestimmt werden. Bei diesem Vorgehen wird unterhalb der spontanen ZL (spontaner Sinusrhythmus) begonnen zu stimulieren und in absteigenden Schritten vorgegangen, bis eine Zykluslänge von 300ms erreicht wird(59). In der vorliegenden Studie wurde dieses Vorgehen gewählt.

Gemessen wird die SKEZ vom letzten atrialen Schlag und der ersten originalen Sinuserregung oder, im Falle von Ersatzschlägen eines niederen Fokus, bis zur ersten atrialen Depolarisation (minimale SKEZ) (33).

Die Sinuatriale Leitungszeit (SALZ) kann entweder durch programmierte (Strauss und Mitarbeiter) oder starrfrequente atriale Stimulation (Narula und Mitarbeiter führten diese Methode ein) gemessen werden.

Zur Bestimmung der „SALZ“ wurden zunächst folgende Intervalle des atrialen EKG`s gemessen:

A1-A1 Intervall: Spontane Periodendauer des Sinusrhythmus

A1-A2-Intervall: Testzyklus oder Kopplungsintervall des vorzeitigen Impulses

A2-A3-Intervall: Postextrasystolische Pause

Aus diesen Werten kann die Sino- Atriale Leitungszeit (SALZ) berechnet werden. Diese Methode wurde ursprünglich von Strauss et al publiziert(32). Narula stellte einige Jahre später eine vereinfachte Methode vor(34).

Zur Evaluation der AV- Überleitung werden Messungen der AH und HV- Intervalle herangezogen, außerdem die Bestimmung von AV und

ventrikuloatrialen Block- Zyklus Längen, wobei in ansteigenden Schritten atriale und ventrikuläre Stimulierung angewandt wird.

Physiologisch sind hierbei AH- Intervalle von 60- 125ms und AV- Block- Zyklus Längen von < 505ms.

Die effektiven AV- Knoten Refraktärzeiten wurden anhand der Extrastimulus- Technik (S1, S2) bestimmt, nach regulärer atrialer Stimulation mit einer Zyklus- Länge von 600 (oder 500) und 400ms über 8 Schläge. Mit dem Extrastimulus wurde nach einem Kopplungsintervall von 480 und 380ms begonnen, mit Reduzierung um 10ms bis eine atriale Refraktärität erreicht wurde. Als normal werden hier Refraktärperioden von < 425 ms angesehen(59). Nach Abschluss dieser Messungen, erhielten die Patienten einen intravenösen Bolus eines Parasympatholytikums (Atropin 0,02mg/kg). Hierunter wurde das gesamte Protokoll wiederholt.

### **4.3 Auswertung**

#### **4.3.1 Auswertung bradykarder Rhythmusstörungen**

Die Langzeit- EKG Registrierungen jedes Patienten wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 4mm/s ausgeschrieben. Abschnitte mit Rhythmusstörungen wurden mit einer Geschwindigkeit von 25mm/s dargestellt, um Dauer (Genauigkeit 0,1 Sekunde) und Art der Arrhythmien zu bestimmen. Dabei erfolgte neben der computergestützten Analyse des Oxford Medilog 4000 Systems® zusätzlich eine visuelle Auswertung der Aufzeichnungen. Der Zeitabgleich an allen Messgeräten und der Vergleich mit der simultan zur Polysomnographie aufgezeichneten 1- Kanal EKG- Registrierung erlaubte die detaillierte Zuordnung der Bradykardien zu den Schlafstadien und der Atmung. Berücksichtigung fanden die in der Einleitung beschriebenen bradykarden Rhythmusstörungen (AV Blockierungen II. und III. Grades, Sinusarrest, SA- Blockierungen).

#### **4.3.2 Schlafstadienklassifikation**

Zur Bestimmung der Schlafstadien wurde eine visuelle Auswertung der Papierausschriebe, entsprechend der Richtlinien von Rechtschaffen und Kales, vorgenommen(12;12).

#### **4.3.3 Atmungsauswertung**

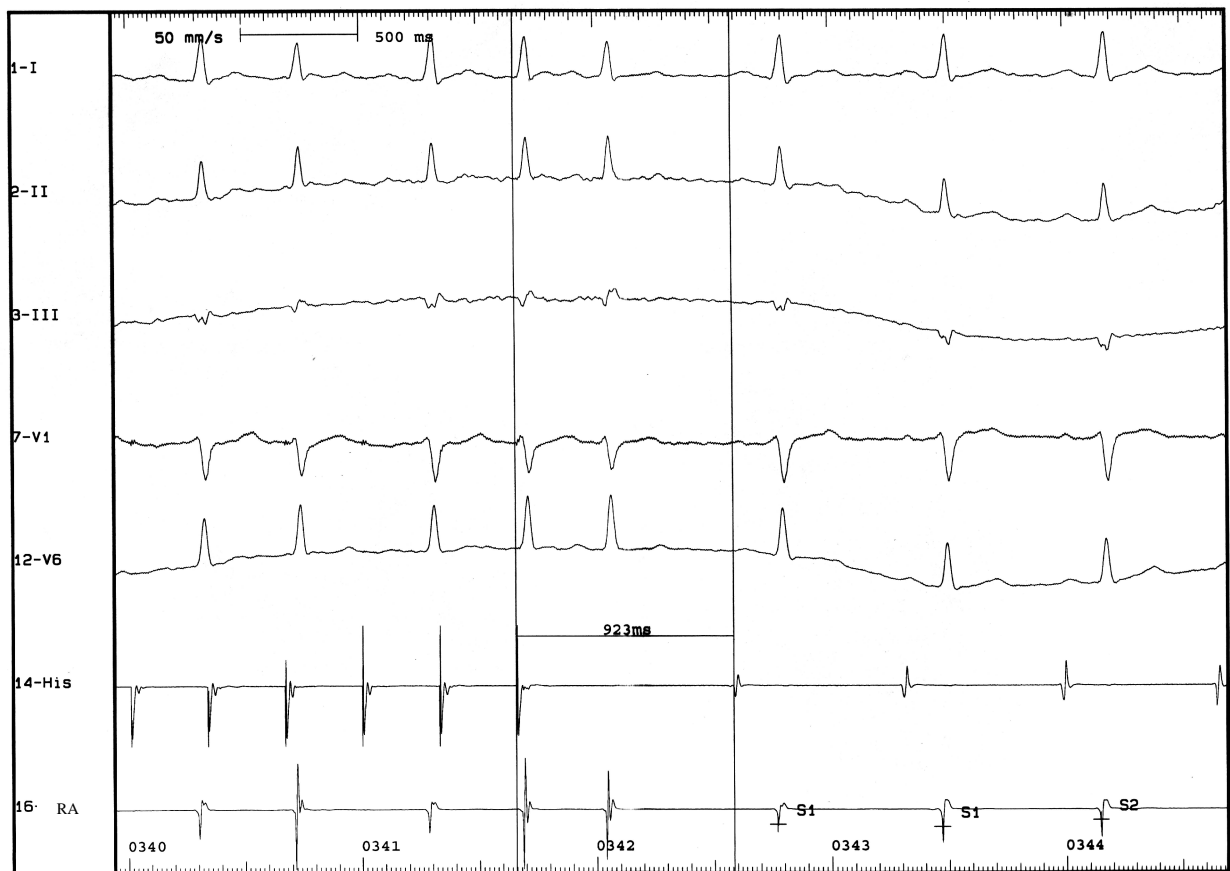
Die Auswertung der Atmungseignisse im Schlaf erfolgte visuell an Hand der Papierausschriebe nach standardisierten Richtlinien(58).

Die gesamte Anzahl der Atmungsstörungen sowie Dauer und Art wurden bestimmt.

#### **4.3.4 Elektrophysiologische Untersuchung**

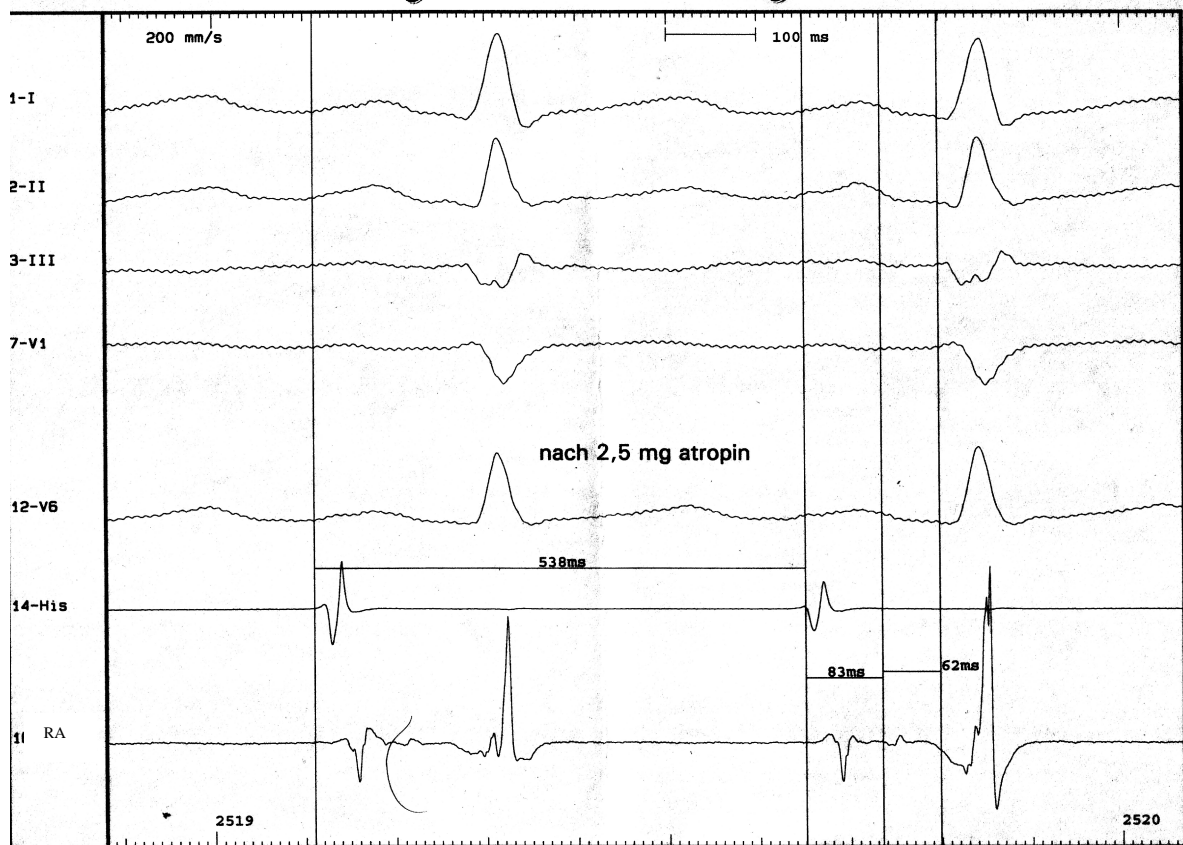
Die Ableitungen des intrakardialen EKG´s erfolgten vom hohen rechten Vorhof, von der His- Bündel Region und anschließender Platzierung des Vorhofkatheters in der rechtsventrikulären Spitze. Die Oberflächen EKG-Ableitungen I- III, sowie die Brust-wandableitungen V1 und V6 wurden simultan zu der intrakardialen Registrierung vom hohen rechten Vorhof, proximalen und distalen HIS- Bündel und vom rechten Ventrikel, auf einem Computerbildschirm dargestellt. Die Messung der Zeitintervalle erfolgte per Hand bei Bildschirmgeschwindigkeiten von 50- 200mm/s (Abb. 7, 8).

**Abbildung 7: Beispiel eines intrakardialen EKG's**



Bei einer Bildschirmgeschwindigkeit von 50 mm/s sieht man die Ableitungen des Oberflächen EKG's (I-III), die Brustwandableitungen V1 und V6 und die intrakardialen Ableitungen des His Bündels (HIS), sowie des hohen rechten Vorhofes (RA) eines Patienten mit apnoassozierten Arrhythmien. Dargestellt ist eine Sinusknotenerholungszeit von 923ms.

**Abbildung 8: Beispiel eines intrakardialen EKG's**



Dargestellt sind die extrakardialen Ableitungen I- III, V1 und V6, darunter die intrakardialen Ableitungen des His Bündels (HIS) und des rechten Vorhofes (RA). Es zeigt sich eine Sinuszykluslänge von 530ms nach Gabe von Atropin bei einer Bildschirmgeschwindigkeit von 200mm/s.

Die Bewertung erfolgte nach den Kriterien von Josephson ME(59).

**Tabelle 2: Normwerte der elektrophysiologischen Untersuchungen:**

AH-Intervall (ms)	60-120ms
HV-Intervall (ms)	35- 55ms
SALZ nach Strauss	<120ms
SALZ nach Narula	<120ms
Max. SKEZ	<1400ms
Max. KSKEZ	<525ms

Bewertung der Sinusknotenfunktion:

Zur Beurteilung des Sinusknotens wird die Herzfrequenz- korrigierte Sinusknotenerholungszeit (SKEZ) herangezogen, die Sinu- Atriale Leitungszeit (SALZ) nach den Methoden von Strauss und Narula sowie die chronotrope Antwort der Sinusrate auf Atropingabe (Normwerte siehe Tabelle 2).

Bewertung der AV-Überleitung:

- Messung des AH und des HV- Intervalls
- Bestimmung der AV und VA- (ventrikuloatrialen) Blockzykluslängen mit Hilfe der ansteigenden atrialen beziehungsweise ventrikulären Stimulationstechnik.

Die effektive AV- Knoten Refraktärzeit wurde an Hand der Extrastimulus Technik (S1, S2) bestimmt, nach regulärer atrialer Stimulation mit einer Zykluslänge von 400ms über 8 Schläge. Mit dem Extrastimulus wurde bei einem Kopplungsintervall von 380ms begonnen, dann in absteigenden Schritten um jeweils 10ms reduziert, bis die atriale Refraktärität erreicht wurde.

#### **4.3.6 Statistik**

Alle angegebenen Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. In dieser Arbeit wurden keine Hypothesen überprüft, so dass konformatorisch statistische Methoden nicht angewandt wurden.



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Stichprobenbeschreibung und klinische Parameter

Für die vorliegende Studie wurden die der Ambulanz des Marburger Schlaflabors zugewiesenen Patienten im Zeitraum von März 1993 bis November 1995 als Stichprobe ausgewählt. Von den insgesamt 1502 Patienten wiesen 703 (47%) relevante schlafbezogene Atmungsstörungen auf (RDI <10/h). Bei 26 Patienten (3,7%) wurden nächtliche bradykarde Rhythmusstörungen festgestellt. 22 Patienten (20 Männer, 2 Frauen) stimmten einer weiterführenden Diagnostik im Schlaflabor sowie einer elektrophysiologischen Untersuchung zu.

Die antropometrischen Daten der Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt. Angaben zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und Medikation finden sich in Tabelle 4.

**Tabelle 3: Antropometrische Daten, Apnoe/Hypopnoe- Index**

	Mittelwert $\pm$ SD	Bereich
Alter (Jahre)	47,1 $\pm$ 10	21 - 58
Größe (cm)	176 $\pm$ 6	162 - 182
Gewicht (kg)	113 $\pm$ 18	85 - 150
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	36,8 $\pm$ 7,8	25,5 - 65,3
Apnoe/Hypopnoe Index (n/h)	73,7 $\pm$	9,5 - 152

**Tabelle 4: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Medikation**

Diagnose/Medikation	Anzahl	Prozent
Arterielle Hypertonie	7	32
Koronare Herzerkrankung	2	9
ACE- Hemmer	6	27
Diuretikum	2	9
Alpha-Blocker	2	9
Ca-Antagonist	1	5

## **5.2 EKG- Befunde und Zuordnung zur Polysomnographie**

Bei 9 Patienten (41%) fand sich ein Sinusarrest oder Sinuatrialer Block während der ventrikulären Asystolie. Eine Sinusbradykardie oder atriale Bradykardie mit komplettem AV- Block wurde bei 10 Patienten (45%) gefunden.

Eine Kombination von Sinusarrest oder Sinuatrialem Block + Sinusbradykardie mit komplettem AV- Block wurde bei 3 Patienten (14%) während der Asystolie diagnostiziert.

In der überwiegenden Zahl traten die ventrikulären Asystolien während der 2. Hälfte der Apnoeepisoden auf. Sie werden durch ein Arousal mit wieder einsetzender Ventilation beendet. Keiner der Studienpatienten zeigte Bradykardien am Tage, ausgenommen ein Patient, der einen asymptomatischen AV- Block Typ Wenckebach im Langzeit EKG aufwies.

### 5.3 Elektrophysiologische Untersuchung

Die elektrophysiologischen Ergebnisse der 22 Patienten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Ergebnisse der Elektrophysiologischen Untersuchung**

	Vor Atropin			Unter Atropin <sup>1</sup>		
	MW	SD	Bereich	MW	SD	Bereich
<b>Sinusknotenfunktion</b>						
Zykluslänge	840 ±	113	650 - 1100	564 ±	57	470 - 660
Erholungszeit	320 ±	73	210 - 456	205 ±	73	120 - 300
SA-Zeit	94 ±	29	67 - 143	59 ±	10	45 - 80
<b>AV-Knoten Funktion</b>						
AH-Intervall	96 ±	22	67 - 143	77 ±	15	54 - 114
AV-Block Zykluslänge	384 ±	99	290 - 730	278 ±	47	170 - 390
Effektive AV-Knoten	368 ±	135	200 - 600	239 ±	53	180 - 340
Refraktärzeitzeit						
<b>His-Purkinje Funktion</b>						
HV-Interval	54 ±	7	38 - 65	53 ±	7	38 - 65

<sup>1</sup>Nach intravenöser Applikation von 0,02 mg/kg Körpergewicht Atropin.

### **5.3.1 Sinusknotenfunktion**

Die Parameter der Sinusknotenfunktion waren bei 20 der 22 Patienten normal (91%). Die sinuatriale Überleitungszeit vor der Gabe von Atropin war bei 2 Patienten (9%) mit 160ms und 165ms deutlich verlängert. Bei beiden Patienten normalisierte sich die Zeit nach Gabe von Atropin auf 75 bzw. 80ms. Die Frequenz korrigierte Sinusknotenerholungszeit (SKEZ) war bei allen Patienten im Normbereich. Darüber hinaus zeigten alle Patienten einen erwarteten Abfall der Sinuszykluslänge (von  $849 \pm 113\text{ms}$  auf  $564 \pm 57\text{ms}$ ) als Antwort auf die Atropingabe.

### **5.3.2 AV- Knoten Funktion**

AH Intervalle, AV- Block- Zykluslängen und AV- Knoten- Refraktärperioden waren bei 18 von 22 Patienten (82%) normal (jeweils vor und nach Atropin Applikation). Baseline AH- Intervalle waren bei 2 Patienten (9%) auf 135ms bzw. 143ms verlängert. AV-Block Zykluslängen waren bei wiederum 2 anderen Patienten auf 530ms und 730ms verlängert. Beide Veränderungen (AH- Intervalle sowie AV Block ZL) normalisierten sich nach i.v. Gabe von Atropin bei allen 4 Patienten.

### **5.3.3 HIS- Purkinje System Funktion**

In diesem Abschnitt des Reizleitungssystems wiesen 15 Patienten (68%) unauffällige Werte auf. Bei sieben Patienten (32%) wurden leicht verlängerte HV- Intervalle registriert (59 bis 65 ms). Intra- oder infra- HIS Blockierungen traten während der atrialen Stimulation nicht auf.

Zusammenfassend waren die elektrophysiologischen Parameter der Sinusknoten und AV-Knotenfunktion bei allen Studienpatienten normal oder nur minimal abweichend. Alle Abweichungen sind nach Atropingabe reversibel.

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion der Methode

**Patientenrekrutierung:** Die Auswahl der Patienten erfolgte fortlaufend aus dem Kollektiv aller Patienten, die sich im angegebenen Untersuchungszeitraum mit dem Verdacht auf das Vorliegen schlafbezogener Atmungsstörungen in der Schlafmedizinischen Ambulanz der Uniklinik Marburg vorstellten. Die Untersuchung basiert somit auf einem stark vorselektionierten Patientengut und ist nicht als Feldstudie anzusehen.

**Analyse der bradykarden Rhythmusstörungen:** Die bradykarden Rhythmusstörungen wurden mittels 2-Kanal Langzeit-EKG mit Holterfunktion registriert, wobei 2 voneinander unabhängige EKG-Ableitungen aufgezeichnet wurden. Daneben bestand die Möglichkeit, relevante Abschnitte mit einer Geschwindigkeit von 25mm/s (Rhythmusstreifen) zu betrachten, um Artefakte zu erkennen und die Rhythmusstörungen eindeutig zu klassifizieren. Die 1-Kanal EKG-Registrierung, die in der Polysomnographie aufgezeichnet wurde, ermöglichte die Zuordnung der Rhythmusstörungen zu den Atmungsstörungen und zu dem jeweiligen Vigilanzstadium. Die Klassifikation der Bradykardien erfolgte nach den gültigen Kriterien. Die Sinusarreste und SA-Blockierungen wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. AV-Blockierungen II. Grades (Typ Mobitz) und AV-Blockierungen III. Grades bildeten eine eigene Gruppe.

**Polysomnographie:** Als Messmethode zur simultanen Registrierung der Vigilanz-, Atmungs- und Kreislaufparameter wurde die kardiorespiratorische Polysomnographie angewendet, welche derzeit methodisch den „Goldstandard“ darstellt(58). Damit kann eine präzise Darstellung und Analyse von Schlaf, Atmung und Kreislauf und deren Wechselbeziehung untereinander durchgeführt werden.

Die Analyse der Atmungsparameter erfolgte nach den internationalen Kriterien der American Sleep Disorders Association und American Thoracic Society(58);(60).

**Elektrophysiologische Untersuchung:** Die Elektrophysiologische Untersuchung wurde nach internationalen Standards durchgeführt und ausgewertet(32);(33);(34);(59). Bei einem Patienten war es aufgrund

rezidivierender apnoeassoziierter AV- Blockierungen II. und II. Grades bis 18,5 Sekunden Dauer erforderlich, bereits vor Beginn der polysomnographischen und elektrophysiologischen Untersuchungen einen permanenten Schrittmacher zu implantieren. Die Untersuchungen des Protokolls sowie die Einleitung der nasalen Ventilationstherapie erfolgten bei diesem Patienten mit implantiertem Schrittmacher. Durch die gewählte Interventionsfrequenz des Schrittmachers von 30/Minute war dennoch eine Erkennung der zugrundeliegenden bradykarden Rhythmusstörungen möglich.

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit Untersuchungs- und Messmethoden angewandt, die international normierte Verfahren darstellen.

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

In Beantwortung der im Kapitel 3 aufgeworfenen Fragen lassen sich aus den Befunden der vorliegenden Untersuchung folgende Aussagen ableiten:

1. Die elektrophysiologischen Untersuchungen ergaben keine Befunde, die auf eine höhergradige Störung der Erregungsbildung und Reizleitung hinweisen.
2. Die von den Normwerten minimalen Abweichungen bei der Sinus- und AV- Knotenfunktion waren nach Atropingabe reversibel, so dass von strukturellen Alterationen nicht ausgegangen werden kann.
3. Eine relevante Häufung von kardiovaskulären Begleitkrankungen, die als strukturelle Ursachen der Bradykardien in Frage kämen, konnte bei den untersuchten Patienten nicht gefunden werden.

*Zusammenfassend ergibt sich in dem untersuchten Kollektiv kein Hinweis auf eine strukturelle Schädigung des Reizbildungs- und/oder Reizleitungssystems.*

Unsere Ergebnisse bestätigen diejenigen einer Untersuchung von Tilkian et al., die in einer elektrophysiologischen Studie bei 5 Patienten mit Bradyarrhythmien während OSA, normale Sinusknotenerholungszeiten (SKEZ) und HV- Intervalle fanden(35). Im Gegensatz zu unserer Untersuchung hatten jedoch nur 2 der 5 Patienten Asystolien von 3- 6 Sekunden Dauer während der OSA. Tilkian und Mitarbeiter vermuteten folgenden pathophysiologischen Zusammenhang: Bei obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen löst eine Dysfunktion des zentralen Nervensystems eine Atonie des Genioglossus mit folgender „upper airway obstruction“ aus. Die so entstehende alveoläre Hypoventilation führt zu einer Hypoxie mit respiratorischer Azidose. Die Hypoxämie bedingt wiederum einen inspiratorischen Effort gegen die geschlossenen Atemwege (Müller Manöver). Der konsekutiv erhöhte parasympathische Tonus bedingt letztlich die Bradykardie oder Asystolie. Ein auftretendes Arousal beendet die Atemwegsobstruktion, die einsetzende Atmung geht mit einem Abfall des parasympathischen Tonus einher und mit einer Sinusknotenakzeleration(61).

Die Beobachtung von Tilkian, dass Sinusbradykardien und Asystolien während obstruktiver SBAS durch Atropingabe zu verhindern sind, unterstützt die These, dass ein erhöhter Parasympathikotonus das Auftreten von Bradykardien begünstigt.

Zwillich und seine Mitarbeiter wiesen 1982 bei 6 Patienten nach, dass Bradykardien vom Grad der Hypoxie während einer Apnoe abhängig sind(62;62).

Eine ausgeprägte Adipositas wird als begünstigender Faktor für das Auftreten von Bradyarrhythmien bei Schlafapnoe angesehen(40);(56). Pathophysiologisch wird eine über Mechanorezeptoren vermittelte verstärkte bzw. überschießende Vagusstimulation, die durch das Anatmen gegen die ausgeprägte, durch Fetteinlagerung verstärkte pharyngeale Obstruktion verursacht wird, diskutiert. Frühere Untersuchungen bei übergewichtigen Patienten mit ausgeprägten OSA- assoziierten Bradyarrhythmien konnten aufzeigen, dass eine Normalisierung des Körpergewichtes zu einer Verbesserung oder gar Verschwinden der OSA und der nächtlichen Bradyarrhythmien führte (63;63);(64).



## 7 Literatur

- (1) Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des Manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112: 568- 579.
- (2) Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian Syndrome. In: Ackert K, Bally C, Schade, editors. *Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier, 1965: 140- 159.
- (3) Guilleminault C, Tilkian AG, Dement WC. Sleep and respiration in the syndrome "apnea during sleep" in the child. *EEG Clin Neurophysiol* 1976; 41: 367- 378.
- (4) Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Cirignotta F, Ambrosetto G, Baturic P. Hypersomnia with periodic breathing: periodic apneas and alveolar hypoventilation during sleep. *Bulletin de Physio-Pathologie Respiratoire* 1972; 8:1103- 1113.
- (5) Kuhlo W, Doll E, Franck MC. Erfolgreiche Behandlung eines Pickwick-Syndroms durch eine Dauertrachealkanüle. *Dtsch med Wschr* 1969; 24: 1286- 1290.
- (6) Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG. Nocturnal nasal- airway pressure for sleep apnea [letter]. *N Engl J Med* 1983; 309: 112.
- (7) Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical Correction of Anatomic Abnormalities in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 923-934.
- (8) Riley R, Guilleminault C, Powell N, Derman S. Mandibular osteotomy and hyoid bone advancement for obstructive sleep apnea: a case report. *Sleep* 1984; 7:79- 82.

- (9) Peter JH. Störungen der Atmungsregulation. In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W, editors. Innere Medizin in Praxis und Klinik. Band I: Herz, Gefäße, Atmungsorgane, Endokr. System. Stuttgart: Thieme, 1992: 263- 280.
- (10) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep- disordered breathing among middle- aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230- 1235.
- (11) Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 665- 683.
- (12) Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute., 1968.
- (13) Koella W. Physiologie des Schlafes. Kohlhammer, Stuttgart, 1973.
- (14) Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, Goldfrank F. Changes in Respiration, Heart Rate, and Systolic Blood Pressure in Human Sleep. J Appl Physiol 1964; 19: 417- 422.
- (15) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. Clin Auton Res 1992; 2(3):171- 176.
- (16) Zemaityte D, Varoneckas G, Plauska K, Kaukenas J. Components of the heart rhythm power spectrum in wakefulness and individual sleep stages. Psychophysiol 1986; 4: 129- 141.
- (17) Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 632- 639.
- (18) Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. J Appl Physiol 1984; 57: 59- 67.

- (19) Sullivan CE. Breathing in sleep. In: Orem J, Barnes CD, editors. Physiology in sleep. New York, 1980: 214- 214.
- (20) Peter JH. Die Erfassung der Schlafapnoe in der Inneren Medizin. Stuttgart: Thieme, 1987.
- (21) Sullivan CE, Issa FG. Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. Sleep 1980; 3: 235- 246.
- (22) Peter JH, Penzel T, von Wichert P. Schlafbezogene Atmungsstörungen: Pathophysiologie, Klinik und Therapie. In: Kubicki S, Engfer A, editors. Schlaf- und Schlafmittelforschung. Neue Ergebnisse und therapeutische Konsequenzen. Braunschweig: Vieweg, 1989: 24- 35.
- (23) Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. Circ 1998; 98(11):1071- 1077.
- (24) Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia--implications for sleep apnea. Clin Exp Hypertens A 1988; 10 Suppl 1: 413- 422.
- (25) Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(2): 159- 165.
- (26) Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(1): 19- 25.
- (27) Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet 1994; 343(8897): 572- 575.
- (28) Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and

subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359(9302): 204-210.

- (29) He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
- (30) Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20(6): 1511-1518.
- (31) Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283(9): 447-451.
- (32) Strauss HC, Bigger JT, Saroff AL, Giardina EG. Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circ* 1976; 53(5): 763-776.
- (33) Breithardt G, Seipel L, Loogen F. Sinus node recovery time and calculated sinoatrial conduction time in normal subjects and patients with sinus node dysfunction. *Circ* 1977; 56(1): 43-50.
- (34) Narula OS, Shantha N, Vasquez M, Towne WD, Linhart JW. A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circ* 1978; 58(4): 706-714.
- (35) Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-358.
- (36) Tilkian AG, Motta J, Guilleminault C. Cardiac arrhythmias in sleep apnea. In: Guilleminault C, Dement WC, editors. *Sleep Apnea Syndromes*. New York: Liss, 1978: 197-210.

- (37) Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. Am J Med 1982; 73: 317-321.
- (38) Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol 1983; 52: 490- 494.
- (39) Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. Chest 1985; 88: 335- 340.
- (40) Köhler U, Fett I, Hay J, Lübbecke A, Ploch T, Wolff H et al. Bradycarde Herzrhythmusstörungen im Schlaf - Morbiditätsspektrum bei Patienten mit Schlaf-Apnoe und nächtlichen bradycarden Herzrhythmusstörungen. In: Peter JH, Cassel W, Penzel T, editors. Schlaf-Atmung-Kreislauf. Berlin: Springer, 1993: 374- 383.
- (41) Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? Am Rev Respir Dis 1993; 148(3): 618-621.
- (42) Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. Chest 1994; 106(2): 466- 471.
- (43) Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of Sinus Arrest and Atrioventricular Conduction Block in Patients with Sleep Apnea during Nasal Continuous Positive Airway Pressure. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 215- 218.
- (44) Baust W, Bohnert B. The Regulation of heart rate during sleep. Exp Brain Res 1969; 7: 169- 180.
- (45) Burdick JA, Brinton G, Goldstein L, Laszlo M. Heart-rate variability in sleep and wakefulness. Cardiology 1970; 55(2): 79- 83.

- (46) Jung W, Manz M, Lüderitz B. Bradycarde Herzrhythmusstörungen. Internist 1992; 33: W57- W68.
- (47) Brodsky M, Delon WU, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hours continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. Am J Cardiol 1977; 39: 390- 395.
- (48) Langenfeld H. Diagnostik bradycarder Herzrhythmusstörungen. Dtsch med Wschr 1992; 117: 1563- 1566.
- (49) Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. Circ 1981; 63(5): 1043- 1049.
- (50) Otsuka K, Ichimaru Y, Yanaga T, Sato Y. Studies of arrhythmias by 24-hour polygraphic recordings: relationship between atrioventricular block and sleep states. Am Heart J 1983; 105: 934- 940.
- (51) Guilleminault C, Winkle R, Connolly SJ, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of heart rate in sleep apnea syndrome. Lancet 1984; i: 126- 131.
- (52) Talan DA, Bauernfeind RA, Ashley WW, Kanakis C, Jr., Rosen KM. Twenty-four hour continuous ECG recordings in long-distance runners. Chest 1982; 82(1): 19- 24.
- (53) Viitasalo M, Halonen L, Partinen M, Iivanainen M, Kala R, Eisalo A. Sleep and cardiac rhythm in healthy men. Ann Med 1991; 23(2): 135- 139.
- (54) Fus E. Pathogenetische Relevanz von Schlafstadien und Hypoxie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen und bradykarden Rhythmusstörungen. Marburg Med. Dissertation. 1995.
- (55) Köhler U, Glaremin T, Cassel W, Feuring M, Pomykaj T, Schäfer H et al. Nächtliche ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit Schlafapnoe und Verdacht auf koronare Herzerkrankung. Med Klin 1993; 88: 684- 690.

- (56) Köhler U, Funck R, Fus E, Grimm W, Heitmann J, Hoffmann J et al. Bradykarde Herzrhythmusstörungen bei Schlafbezogenen Atmungsstörungen - Klinische Relevanz, Pathogenese und Therapie. Dtsch med Wschr 1996; 129: 1369- 1373.
- (57) Becker H, Brandenburg U, Conradt R, Köhler U, Peter JH, Ploch T et al. Einflub der nCPAP-Therapie auf bradykarde Herzrhythmusstörungen bei Schlafapnoe (SA). Pneumologie 1993; 47: 706- 710.
- (58) American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual. Rochester: Allen Press Inc., 1997.
- (59) Josephson M. Clinical Cardiac Elektrophysiology - Techniques and Interpretations. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 71- 116.
- (60) American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. Medical Section of the American Lung Association [see comments]. Am Rev Respir Dis 1989; 139(2): 559- 568.
- (61) Dautrebande L, Haldane J. The effect of respiration of oxygen on breathing and circulation. J Physiol (London) 1921; 55: 296- 299.
- (62) Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. J Clin Invest 1982; 69: 1286- 1292.
- (63) Shaw TRD, Corral RJM, Craib IA. Cardiac and respiratory standstill during sleep. British Heart J 1978; 40: 1055- 1058.
- (64) Peiser J, Ovnat A, Uwyied K, Lavie P, Charuzi I. Cardiac arrhythmias during sleep in morbidly obese sleep-apneic patients before and after gastric bypass surgery. Clin Cardiol 1985; 8: 519- 521.
- (65) Funck R, Wilke A, Grimm W, Hoffmann J, Köhler U, Maisch B. Langzeitanalyse schlafapnoeassoziierter AV-blockierungen mittels eines

neu entwickelten Schrittmacher-Holters. Herzschrirrmacherherapie und Elektrophysiologie 1995; 5: 116.

- (66) Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. Am J Cardiol 2000; 86(6): 688- 692.



## Anhang

### Curriculum vitae

<b>Name und Vorname</b>	Heitmann Corinna, geb. Tödter
<b>Geburtsdatum und – ort</b>	07.01.1970, Diez
<b>Eltern</b>	Ludwig Tödter und Marita Tödter, geb. Schmitt
<b>Familienstand</b>	verheiratet mit Dr. Jörg Heitmann
<b>Kinder</b>	Johanna, geb. am 03.08.00 Jonathan, geb. am 31.10.05
<b>Anschrift</b>	Haspelstr. 6, 35037 Marburg
<b>Schul Ausbildung</b>	1976-1980 Grundschule 1980- 1989 Staatl. Gymn. Diez 1989 Abitur
<b>Medizinstudium</b>	Philipps- Universität Marburg 1990-1997
<b>Ärztliche Vorprüfung</b>	19.08. und 10.09.1992
<b>1. Staatsexamen</b>	24.03.1994
<b>2. Staatsexamen</b>	27.08. und 12.09.1996

**Praktisches Jahr**

1996-1997 im Kenyatta National Hospital, Nairobi (Gynäkologie) und den Städtischen Kliniken Kassel (Innere Medizin und Chirurgie)

**3. Staatsexamen**

04.11.1997

**Approbation als Ärztin**

15.06.1999

**Ärztliche Ausbildung**

15.12.1997-14.09.1998

Ärztin im Praktikum im Med. Zentrum für Innere Medizin bei Prof. Dr. P. von Wichert

15.09.1998-14.06.1999

Ärztin im Praktikum in der Klinik für Gynäkologie, gyn. Endokrinologie und Onkologie bei Prof. Dr. K.-D. Schulz

15.06.1999-30.06.2005

Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie bei Prof. Dr. K.-D. Schulz und Prof. Dr. U. Wagner

**Facharztprüfung**

08.06.2005: Gynäkologie und Geburtshilfe

Marburg, den 05.01.2006

Corinna Heitmann

## **Akademische Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adler, Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Barth, Bauer, Baum, Baumgaertel, Beato, Bien, Brilla, Doss, Drenckhahn, Egbring, Eissele, Emons, Ernst, Eschenbach, Feddersen, Franke, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Göke, B., Göke, R., Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Grzeschik, Happle, Havemann, Hilgermann, Huffmann, Ihm, Joseph, Katschinski, Kern, Kienapfel, Klein, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolman, Koop, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuni, Lange, Lauer, Lennartz, Lorenz, Maisch, Mannheim, McGregor, Mennel, Moosdorf, Mutters, Netter, Neumann, Neurath, Noll, Oepen, Pfab, Pohlen, Richter, Riedmiller, Rieger, Röhm, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Schwert, Seyberth, Siegrist, Slenczka, Steinmetz, Strempel, Thomas, Unsicker, Voigt, Wagner, Wesemann, von Wichert.

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. U. Köhler danke ich für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit sowie die Übernahme des Referats.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. J. Heitmann für die inhaltlichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dipl.- Psych. W. Cassel danke ich für die Betreuung bei den statistischen Berechnungen. Des Weiteren danke ich Ihm und Herrn Dipl.- Psych. T. Ploch für die stilistisch- formalen Anregungen.

Die elektrophysiologischen Untersuchungen wurden im Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie (Leiter: Prof. Dr. B. Maisch) durchgeführt. Für die gute Kooperation spreche ich insbesondere Herrn Prof. Dr. W. Grimm und Herrn Dr. J. Hoffmann meinen Dank aus.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. P. von Wichert für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Poliklinik Marburg bedanken.

Abschließend ein großes „Danke“ an Jörg, Johanna und Jonathan für ihre Liebe und ihre Geduld.